DOCTORAT VETERINAIRE

Année 1964 — N° 24

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU N 68 EN THERAPEUTIQUE VETERINAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

présentée et soutenue publiquement en Mai 1964

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

CHEVALIER JEAN-PAUL, EMMANUEL

NÉ LE 2 JUILLET 1932 A PIERRE-BUFFIERE (HTE-VIENNE)

JURY { MM. DARDENNE — Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse
DARRASPEN — Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
TOURNUT — Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse }

IMPRIMERIE MODERNE
22, RUE SAINTE-URSULE
TOULOUSE

1964

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU N 68 EN THERAPEUTIQUE VETERINAIRE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

DOCTORAT VETERINAIRE

Année 1964 N° 24

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU N 68 EN THERAPEUTIQUE VETERINAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

présentée et soutenue publiquement en Mai 1964

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

CHEVALIER JEAN-PAUL, EMMANUEL

NÉ LE 2 JUILLET 1932 A PIERRE-BUFFIERE (HTE-VIENNE)

JURY

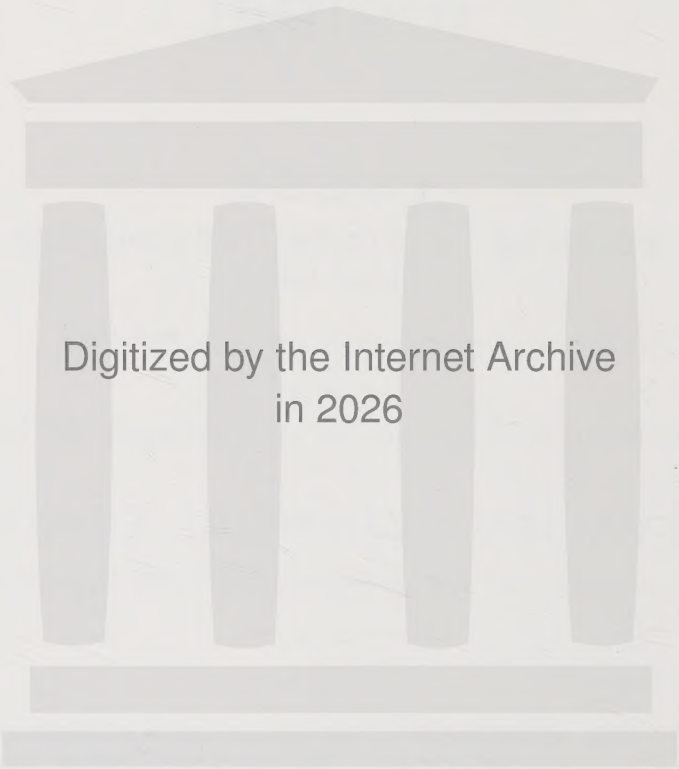
MM.	DARDENNE	Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse
	DARRASPEN	Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
	TOURNUT	

IMPRIMERIE MODERNE

22, RUE SAINTE-URSULE

TOULOUSE

1964


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0063

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur . . . . . PONS
Professeur honoraire . . . . . LASSERRE

PERSONNEL ENSEIGNANT
PROFESSEURS

Chaire de Pharmacie — Toxicologie.
Pharmacie et Toxicologie . . . . . GODFRAIN

Chaire de Physique et Chimie Biologique et Médicales.
Physique et Chimie Biologiques et Médicales . . . . . RICO

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.
Anatomie descriptive — Extérieur . . . . .
Anatomie appliquée . . . . . PAVAUX

Chaire de Physiologie — Thérapeutique.
Physiologie . . . . .
Thérapeutique et Pharmacodynamie . . . . . PIERRE

Chaire d'Histologie — Anatomie Pathologique.
Histologie et Embryologie . . . . .
Anatomie Pathologique . . . . . LOMBARD

Chaire d'Inspection et Contrôle des Denrées Alimentaires.
Inspection des Viandes . . . . .
Inspection du Lait . . . . . LABIE

Chaire de Parasitologie.
Zoologie appliquée . . . . .
Parasitologie externe . . . . .
Parasitologie interne . . . . .
Clinique . . . . . BRIZARD

Chaire de Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.
Pathologie médicale des Equidés et Carnivores . . . . .
Législation vétérinaire . . . . .
Clinique . . . . . DARRASPEN

Chaire de Pathologie Médicale du bétail et des animaux de basse-cour.
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour . . . .
Clinique . . . . .
Clinique externe . . . . . TOURNUT

Chaire de Pathologie Chirurgicale.
Technique chirurgicale . . . . .
Pathologie chirurgicale . . . . .
Clinique . . . . . COULON

Chaire de Pathologie de la Reproduction.
Pathologie de la Reproduction . . . . .
Obstétrique . . . . .
Clinique . . . . . BERTHELON

Chaire de Pathologie des Maladies Contagieuses.
Microbiologie — Immunologie . . . . .
Maladies Contagieuses — Police Sanitaire . . . . . SAURAT

Chaire de Zootechnie.
Ethnologie . . . . .
Hygiène . . . . .
Zootechnie . . . . .
Economie Rurale . . . . . PONS

Chaire d'Alimentation.
Botanique appliquée . . . . .
Agronomie . . . . .
Alimentation . . . . . FALIU

MAITRE DE CONFERENCE

Microbiologie — Immunologie — Maladies Contagieuses — Police Sanitaire . . . . . LAUTIE

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie Médicale — Législation Vétérinaire . . . . . LESCURE, Agrégé
Pharmacie — Toxicologie . . . . . MILHAUD, Agrégé
Pathologie Chirurgicale . . . . . CAZIEUX
Pathologie de la Reproduction . . . . . ROYAL
Physiologie — Thérapeutique . . . . . FARGEAS
Pathologie Médicale du bétail et des animaux de basse-cour . . . . . ESPINASSE
Alimentation . . . . . GRIESS

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Droit Vétérinaire . . . . . LINON
Botanique . . . . . MORQUER
Pisciculture . . . . . SECONDAT
Agronomie . . . . . BRISEBOIS
Economie Rurale . . . . . SIMONIN

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Elle fut toujours pour moi d'une grande bonté et d'une grande compréhension. Pour tous les sacrifices qu'elle s'est imposée, qu'elle trouve ici le profond témoignage de ma reconnaissance.

A MA FEMME

Qu'elle trouve ici le gage de mon profond amour pour l'appui et le réconfort qu'elle a toujours su m'apporter.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

de la Faculté de Médecine de Toulouse

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Officier de la Légion d'honneur

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude en remerciement de son inlassable dévouement durant nos études.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TOURNUT

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A TOUS NOS MAITRES

DE L'ECOLE DE TOULOUSE

INTRODUCTION

Devant les agressions physiques et psychiques du monde moderne, l'homme a toujours cherché à fuir les angoisses et les maux que la nature lui inflige.

Les barbituriques lui ont offert l'hypnose et « son paradis artificiel », les tranquillisants ou neuroplégiques lui apportent à notre époque le sommeil et l'oubli. Des articles de vulgarisation, de plus en plus nombreux et bien conçus, exposent continuellement les bienfaits apportés par ces véritables « pilules de bonheur ».

A l'heure actuelle, l'emploi des tranquillisants connaît en thérapeutique humaine une vogue qui dépasse de loin le domaine de la psychiatrie pour corriger une foule de troubles organiques aussi bien que les dérèglements psychiques. Leur intérêt paraît, de prime abord, lié au développement des fonctions psychiques et semble plus évident chez l'homme que chez les animaux domestiques. Mais l'équivalence douloureuse de leur destin physique mérite aux humains et aux bêtes une correspondante équivalence de traitement.

Or, aussi bien dans le domaine de la médecine humaine que dans celui de la médecine vétérinaire, on s'est aperçu que les tranquillisants étaient loin d'avoir l'effet escompté ou avaient un effet nul sur certains états nerveux : en

particulier la chlorpromazine et ses dérivés découverts en partant de la formule chimique de médicaments antihistaminiques ayant une forte action nerveuse centrale. Dans une recherche parallèle à partir de la formule d'un autre antihistaminique, le « Benadryl », *des chercheurs découvrirent, parmi une série de corps la* Covatine *ou (N 68 Lundbeck) qui est le chlorhydrate de para butylmercapto diphényl méthyl B dimethylaminoéthyl sulfure qui a une action très puissante et quasi spécifique sur un ensemble de manifestations à la fois phychiques et organiques qui sont en particulier la conséquence d'hypersensibilités mentales.*

La Covatine *semble donc avoir un intérêt certain en médecine vétérinaire si l'on se réfère à ses propriétés et résultats obtenus par son utilisation en médecine humaine. Nous envisageons successivement, après un bref historique, l'étude des propriétés physicochimiques, pharmacodynamiques et biochimiques du produit. Dans une seconde partie, nous essayerons de préciser le mode d'action, la tolérance clinique et la toxicité de ce corps conditionnant son mode d'administration et sa posologie.*

Enfin, dans une troisième partie, nous préciserons les indications particulières à la médecine vétérinaire que nous ferons suivre des observations personnelles recueillies à la clinique de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse et au cours de nos remplacements en clientèle.

HISTORIQUE

C'est au Danemark que se situe le point de départ des recherches, les savants Danois expérimentant sur des corps dérivés d'antihistaminiques à forte action nerveuse centrale. Ce fut Weidmann et Petersen qui en 1953 étudièrent sur des tests de laboratoire la Covatine en même temps qu'une autre série de dérivés du benzhydrol.

Les recherches pharmacodynamiques danoises initiales ont été complétées et aiguillées dans une voie nouvelle en France par Ph. Decourt et ses collaborateurs qui soulignèrent l'action narcobiotique particulièrement élevée du N 68 expérimentée par Deysson et Boehm.

Chauchard, Mazoue, Baruk, Launay, Berges, montrent la dualité d'action de la covatine suivant sa posologie.

Les premiers essais cliniques furent réalisés par Weremberg en 1955 dans le but d'utiliser l'effet potentialisant de l'action hypnotique comme complément d'action des barbituriques.

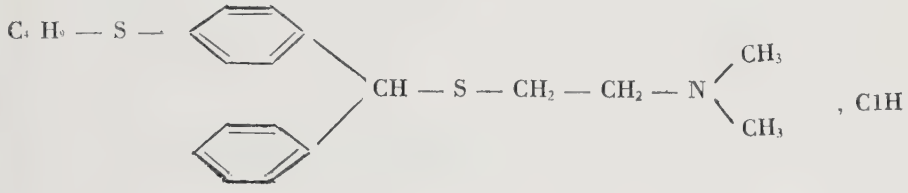
Bour, Lemaire et Petitjean, Decourt, Leyritz, Le Bézu et Azoulay démontrent que la Covatine s'op-

pose à l'action des « orthothymiques » et l'utilisent en psychiatrie.

Enfin, Decourt, Belot et Chiny expérimentent ce produit en thérapeutique vétérinaire.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La Covatine ou N 68 est le chlorhydrate de p-butyl mercapto diphényl méthyl-B-di méthyl amino éthyl sulfure dont la formule développée est :



La synthèse a été réalisée pour la première fois au Danemark par WEIDMANN dans les laboratoires de recherche LUNDBECK en partant de la formule d'un antihistaminique le Bénadryl.

Ce produit chimique se présente à l'état pur sous la forme d'une poudre cristalline blanche avec une légère odeur et une saveur amère. La Covatine est très soluble dans l'eau et aussi soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone ; pratiquement insoluble dans l'éther et le benzène.

PROPRIÉTÉS PHARMACO-DYNAMIQUES

Nous devons à Weidmann et Petersen, puis à Ph. Decourt et ses collaborateurs, l'étude des propriétés pharmacodynamiques du N 68. Ils sont les auteurs des expériences et des résultats cités au cours de ce chapitre.

I. — ACTION NARCOBIOTIQUE.

Le N 68 possède une action narcobiotique extrêmement élevée puisqu'elle est environ sept fois plus forte que celle de la chlorpromazine. Cette action narcobiotique non spécifique explique notamment, son activité antispasmodique non spécifique, la diminution des mouvements spontanés de la souris, sa potentialisation des hypnotiques. En effet :

1) Chez la souris, à la dose de 9,2 mg/kg par voie intrapéritonéale, le N 68 diminue les mouvements spontanés de 50 % des animaux ;

2) Sur l'intestin de cobaye, il possède une action antispamodique non spécifique : c'est-à-dire, qu'elle est de même ordre de grandeur, quel que soit l'agent spasmogène considéré ;

3) L'action anesthésique locale du N 68 est légère.

4) Le N 68 augmente ou potentialise l'action des barbituriques et des anesthésiques généraux. Ces tests ont été réalisés chez la souris par injection parentérale. On constate que cette action commence à apparaître à des doses correspondant à 10 mg/kg et est surtout importante à la dose de 40 mg/kg ;

5) Ces auteurs ont également constaté que le N 68 ne possède aucune action antihistaminique spécifique, ni adrénolytique et bien qu'il potentialise expérimentalement l'action des hypnotiques, il n'a aucune action hypnotique propre même à des doses élevées.

6) A des doses comprises entre 10 et 40 mg/kg, l'action narcobiotique du N 68 provoque une parésie des vaisseaux, de sorte que :

a) elle provoque une vasodilatation,

b) elle annule à doses progressivement croissantes, l'effet adrénosensibilisant, puis empêche l'action normale de l'adrénaline, mais sans inversion d'action.

Inhibition de la sécrétion salivaire :

Des expériences ont montré que la sécrétion salivaire déclenchées par stimulation directe du nerf périphérique, donc en dehors de tout phénomène réflexe commence à diminuer à la dose de 1 mg/kg. En augmentant progressivement les doses de N 68, on constate une augmentation progressive de l'action sur la sécrétion salivaire, mais relativement lente : à la dose de 10 mg/kg, la sécrétion

salivaire est fortement diminuée, mais pas encore entièrement. On n'obtient un blocage total de la sécrétion qu'à partir de la dose très élevée de 20 mg/kg.

II. — ACTION STIMULANTE :

Cette action porte spécifiquement sur les éléments du système nerveux complexe et notamment adrénosensibilisante qui peut augmenter de façon importante l'action vaso-constrictive de l'adrénaline à des doses comprises entre 1 et 3 mg/kg. A ces mêmes doses, l'effet excitant de la nicotine peut également être augmenté notablement.

La Covatine provoque une importante diminution de l'acide ascorbique dans les surrénales et fait disparaître l'effet du choc opératoire sur la surrénale — l'effet du N 68 est beaucoup plus puissant que celui de la chlorpromazine mais il est beaucoup plus bref — l'action optimum est obtenue entre 2 et 4 heures et a complètement disparue en moins de vingt-quatre heures.

Qualité d'action du N 68 :

Expériences effectuées sur des singes à la dose faible (7 mg/kg) le N 68 ne provoque pas la catatonie et même empêche la chlorpromazine d'avoir une action catatonisante. Au contraire, à doses fortes (entre 40 et 50 mg/kg) non seulement le N 68 ne supprime pas l'action catatonisante de la chlorpromazine, mais il l'augmente fortement.

Il en serait de même sur la sécrétion de la médullosurrénale.

MODE D'ACTION

Nous savons que la motricité des divers muscles (tube digestif, vessie, bronches) et du muscle cardiaque dépend des facteurs propres à l'organe lui-même. Or, cette activité est cependant largement modifiée par l'action des nerfs végétatifs, par leur dualité d'action soit sympathique d'origine dorsolombaire, soit parasympathique d'origine cranienne, bulbaire ou sacrée. L'action de ces fibres nerveuses se fait par l'intervention de :

— l'acetylcholine pour les fibres du S.N. parasympathique,

— l'adrénaline + noradrénaline pour les fibres du S.N. sympathique.

La zone indifférenciée de susbstance grise appelée substance réticulée s'étendant au niveau du tronc cérébral du bulbe au diencéphale, nous permet d'y distinguer anatomiquement et expérimentalement trois fractions :

— le système réticulé activateur ascendant,

— » » facilitateur descendant,

— » » inhibiteur bulbaire.

Ce système contracte des rapports avec les centres thalamiques, le cervelet et le cortex et représente une zone d'activité se répercutant à la fois sur la vie de relation

et sur la vie végétative. Ces neurones qui la constituent présentent une activité de base, sorte d'automatisme cellulaire. Cette substance nerveuse reçoit des influx sensitifs, influx sensoriels et tégumentaires, influx du sens musculaire ou tendineux, influx de la sensibilité viscérale. En somme, nous pouvons dire que la totalité de la fonction sensorielle agit sur l'activité nerveuse de cette formation. Celle-ci émet en retour des influx à la fois vers le diencéphale, le cervelet et le cortex. Elle intervient en relation avec la moelle dans l'activité des neurones moteurs de la vie de relation et de la sorte modifie le tonus musculaire et l'activité réflexe. Nous savons que c'est également elle qui agit sur les neurones sympathiques vasomoteurs des cordons de la substance grise médullaire modifiant le tonus vasculaire.

Ces influx sensoriels, issus aussi bien des organes des sens que des tissus ou viscères, cheminent vers les centres supérieurs grâce aux grandes voies sensorielles qui se rendent au cortex ou au cervelet, à savoir :

faisceau de Goll et de Burdach
» de Dejerine
» cérèbelleux direct
» cérèbelleux croisé
» spino réticulothalamique

Mais il y a action réciproque de la substance réticulée sur le cortex.

Les influx se rendent au cortex pour un rôle informateur, au cervelet pour l'intervention dans les réactions inconscientes de locomotion, d'équilibration et de coordination des mouvements. Les influx sensitifs destinés à la

substance réticulée ont pour rôle l'entretien d'un certain état de tonus qui retentit sur le cortex cérébral.

Le rôle fondamental du système réticulé activateur ascendant sur l'état vigile du cortex est bien connu. Les interruptions des voix sensorielles au niveau du mésencéphale à l'exception de celles issues de la substance réticulée ont montré chez le chat et le singe, la persistance d'une activité électrique du cerveau comparable à l'état de veille. En revanche, les lésions spécifiques de la substance réticulée respectant les autres voies de sensibilité entraînent un tracé électro-encéphalographique comparable à celui du sommeil. Très vite, nous sommes conduits à la notion que ce système réticulé conditionne l'excitabilité des neurones du cortex.

Réciproquement, on a pu démontrer l'activité corticale sur les formations réticulées. En excitant certaines zones du cortex : le rhinencéphale, le cortex orbitofrontal, le lobe temporal, on entraîne chez les animaux d'expérience des réactions d'éveil qui se manifestent à la fois sur le tracé électroencéphalographique et sur le comportement du sujet. Si le cortex est déconnecté des formations réticulées, ces réponses d'éveil ne se font pas.

Après ces rappels de physiologie nous sommes en mesure de comprendre plus aisément le mode d'action intime de certaines substances tranquilisantes et en particulier de la Covatine. Au niveau du cerveau, cette substance diminue fortement les possibilités réactionnelles des formations réticulées en gênant les associations fonctionnelles.

Le N 68 comme la chlorpromazine fait disparaître toutes les métachronoses de subordination, même celles qui

dépendent de l'activité régulatrice des centres inférieurs. Il a donc un effet inhibiteur sur les centres régulateurs basilaires. Son action s'étend aussi à l'écorce cérébrale mais elle y est l'inverse de la chlorpromazine en ce sens qu'elle déprime l'écorce comme l'appareil régulateur.

Mécanisme intime. En se basant sur les propriétés qui caractérisent l'action narcobiotique, des biochimistes Hongrois étaient arrivés à la conclusion que cette action peut être déterminée par plusieurs mécanismes biochimiques, mais en nombre limité et dont le principal est l'inhibition des phosphorylations oxydatives qui se déroulent à l'intérieur de toutes les cellules vivantes au niveau des mitochondries et qui ont pour effet de reconstituer l'ATP dans les cellules. Les mêmes biochimistes hongrois montrèrent que :

1) La covative inhibe aussi les phosphorylations oxydatives dans le cerveau, la différence d'activité *in vitro* étant quantitativement parallèle à celle que l'on observe *in vivo* sur les tests classiques d'action narcobiotique.

2) Par contre, la covatine ne possède aucune activité anti ATP asique.

TOLERANCE CLINIQUE ET TOXICITE

La posologie de la Covatine est relativement large. Elle peut osciller autour d'une norme moyenne, même à des doses notablement plus élevées que les doses thérapeutiques usuelles sans que nous observions semble-t-il un effet toxique quelconque du produit sur l'organisme.

Après administration de 50 mg de Covatine deux fois par jour à des lapins de 4 et 5 kg, nous constatons après 5 jours une élimination urinaire de 2 à 20 mg. Cette tolérance clinique est due au fait qu'une grande partie de la Covatine est détruite très rapidement dans l'organisme et, que la partie non détruite s'élimine assez vite.

Pour de plus amples précisions sur la dose toxique de ce produit nous devons nous référer aux travaux de laboratoire portant sur des souris et des rats.

Toxicité aigue.

La dose léthale 50 a été déterminée chez la souris. Elle a les valeurs suivantes :

DL 50 voie intrapéritonéale 116 mg/kg

DL 50 voie intraveineuse	44 mg/kg
DL 50 voie orale environ	1500 mg/kg

La toxicité de la Covatine est donc très faible, spécialement par voie orale. Après administration des doses léthales, l'animal est d'abord dans un état d'exitation suivi de l'apparition de crampes. La mort survient habituellement après une période de 2 à 4 jours pendant laquelle se manifeste un état de fatigue généralisée.

L'examen anatomo-pathologique des sujets morts intoxiqués ne révèle aucune altération spécifique.

Toxicité chronique.

Chez le rat, elle a été expérimentée dans les conditions suivantes :

Après administration per os de 10 mg/kg par jour pendant 3 mois à raison de 6 jours par semaine, les animaux traités paraissent aussi bien portants que les témoins et les examens histologiques n'ont pas montré de différence entre les animaux traités et les témoins.

Après administration par voie buccale de 20 à 40 mg/kg par jours pendant 7 semaines (6 jours par semaine) le poids des organes était pratiquement le même chez les sujets traités et les témoins. Le nombre des leucocytes était resté normal et l'on avait constaté seulement une diminution des globules rouges : la moyenne de 8.500.000 chez les témoins passe à 7.200.000 chez les animaux traités a la dose journalière de 20 mg/kg et à 5.900.000 chez les animaux traités à la dose journalière de 40 mg/kg.

Des rats recevant par voie buccale 100 et 200 mg/kg par jour de Covatine pendant huit semaines (6 jours par semaine) avaient un comportement identique aux témoins. Leur formule sanguine était normale. Le seul trouble constaté était une légère perte de poids.

MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

Le chlorhydrate de p-butyl-mercapto diphényl méthyl B di méthyl amino éthyl sulfure ou N 68 est commercialisée en France sous la dénomination de « Covatine ».

Ce médicament est conditionné :

1° Sous forme de dragées dosées à 50 mg de principe actif et contenus dans des boîtes en renfermant 50.

2° Sous forme de dragées dosées à 50 mg de principe actif et contenues dans des boîtes en renfermant 500, modèle réservé exclusivement aux établissements de soins.

Il serait semble-t-il intéressant de remettre à la disposition du praticien une présentation de la Covatine en ampoules injectables de 10 ml dosées à 200 mg de principe actif par ml, pour un emploi sur les grands animaux.

La Polosologie est fonction de l'espèce et du poids dans l'espèce : la voie d'administration est la voie buccale.

Dose quotidienne : cheval de 20 à 30 dragées.
chien de 2 à 5.
chat et chiens de petit format 1/2 à 2.

INDICATIONS CLINIQUES

La Covatine a une action très puissante et quasi-spécifique contre un ensemble de manifestations actuellement décrites sous le nom d'agapaxie et d'hypersensibilités mentales agapactoides.

1) Renseignements relatifs à l'agapaxie

2) Renseignements relatifs aux hypersensibilités mentales agapactoides

3) Indications en psychopathologie animale.

I. — AGAPAXIE

Ce terme provient des mots grecs « aga » (=trop) et « paskein » (=ressentir, souffrir). L'agapaxie est un état constitutionnel caractérisé par une hypersensibilité mentale particulière qui se traduit par une réactivité excessive de l'esprit aux événements. Cette hypersensibilité a en outre pour caractéristique d'être :

— amphotrope, c'est-à-dire qu'elle se manifeste aussi bien dans un sens euphorisant que dépressif suivant les événements;

— non spécifique, c'est-à-dire qu'elle est déclenchée par des sujets très nombreux et de nature très différente.

La réaction de l'agapactique aux événements est excessive à la fois par son intensité, par sa durée et surtout par la multiplication des causes surtout de contrariété.

II. — HYPERSENSIBILITES MENTALES AGAPACTOIDES

Elles ont des points communs avec les hypersensibilités agapactiques :

— Intensité anormale des réactions mentales à des événements spécialement aux contrariétés.

— Durée excessive de la réaction mentale et multiplication anormale des causes de contrariétés.

— Appariiton de troubles généraux psychiques et organiques.

Caractéristiques particulières des hypersensibilités agapactoïdes :

— elle se manifeste seulement à l'égard d'un sujet bien déterminé : elle est spécifique :

— elle est acquise : elle n'existait pas à une époque antérieure, elle disparaît avec l'objet, elle est momennée.

— l'esprit du sujet se polarise sur un objet particulier.

III. — INDICATIONS EN PSYCHOPATHOLOGIE ANIMALE

— les psychonévroses des chevaux de course;

— les réactions agapactoïdes chez le chien;

— les troubles psychosomatiques chez les petits animaux.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

Clientèle du Docteur M..., à F. (Lot).

Le 5 avril 1962 est présenté à notre consultation un chien berger allemand de 3 ans environ d'un poids de 27 kg. Le propriétaire de l'animal nous déclare que, voulant empêcher son chien d'aller rejoindre des femelles en rût, il l'a enfermé. Ce chien a présenté à la suite de cette séquestration un comportement que son maître juge anormal : depuis 2 jours ce chien refuse toute nourriture, est en proie à une agitation constante, gémit et hurle toute la nuit. Le propriétaire désirerait une médication calmante.

Nous instituons comme traitement, 2 comprimés de phénobarbital dosé à 0,10 gr + 1 comprimé de maléate acide d'acepromazine dosé à 25 mg et ce, pendant 3 jours.

Trois semaines après, le chien est revu pour un comportement similaire. La médication précédente n'a agi que durant les moments d'abattement ou de demi-sommeil de l'animal. Il refuse toujours sa nourriture.

Nous décidons alors d'utiliser le N 68 à la dose d'une dragée matin et soir pendant 5 jours. Le soir même, le chien s'alimente légèrement et son comportement est presque normal. Le lendemain, il est beaucoup plus calme

et retrouve son habitus normal. Son instinct sexuel n'est nullement diminué, puisqu'il cherche toujours à rejoindre la femelle dès qu'on lui en laisse la possibilité.

Observation n° 2.

Le 3 mai 1962, nous sommes appelés chez un client pour examiner un chien pointer de 2 ans 1/2. Le propriétaire de l'animal est très ennuyé par les fugues de son chien qui durent deux ou trois jours, ou par son comportement s'il l'empêche de sortir lorsque son instinct sexuel est éveillé par la présence d'une chienne en rût dans le voisinage. L'animal itre san arrêt sur sa laisse, devient hargneux et ne répond plus aux injonctions de son maître qui envisage la castratation.

Nous conseillons au propriétaire de différer l'opération et nous laissons comme thérapeutique dese dragées de Covatine à la dose d'une matin et soir. En 48 heures, les symtômes d'agresivité disparaissent et le chien recouvre sa docilité antérieure. Depuis, le propriétaire a renouvellé plusieurs fois ce traitement.

Observation 3.

Dans la clientèle du Docteur C..., à Angoulême, nous intervenons pour des raisons identiques sur un chien berger allemand fauve de 4 ans et pesant 31 kg. L'administration de 3 dragées de Covatine à 12 heures d'intervale rétablit un comportement normal de l'animal bien que son propriétaire le laisse toujours à l'attache.

Nous pouvons dire que la Covatine a une action spécifique sur le comportement anormal mental du chien devant une chienne en rût. En effet, sur 8 cas traités à la Covatine, 3 résultats positifs; disparition de la contrariété provoquée par la jalousie sexuelle du mâle.

Observation n° 3.

Le 6 juin 1962, nous sommes appelés chez M. T..., à Bagnac (Lot) pour examiner une chienne de chasse épagneul qui d'après le propriétaire présente une « véritable crise de folie » depuis sa mise bas.

La chienne, la veille, a manifesté son intention de mettre bas en délaissant sa niche pour un endroit retiré et abrité du jardin. Elle a terminé son part vers 8 heures du matin sans avoir présenté de signes anormaux aux dires du propriétaire. Ce n'est qu'un moment après que ce dernier a été attiré par les grognements de l'animal et les cris des chiots. La chienne refusait de laisser têter ses chiots et les transportait san arrêt d'un coin à l'aure de l'abri qu'elle occupait en poussant des grognements furieux. Elle avait déjà tué 3 chiots et ce manège durait depuis 2 heures.

Après avoir capturé l'animal, nous constations que le lait était monté en quantité normale et que la chienne ne présentait aucune affectation, en particulier d'affection mammaire. La chienne paraît plus calme, mais recommence son manège si on la met en présence de ses petits.

Le propriétaire nous signale en outre qu'à ses deux précédentes mises bas (l'une chez lui, l'autre antérieure chez des amis) la chienne avait tué tous ses chiots et n'avait retrouvé un comportement normal que 4 à 5 jours après. Le client tenant à conserver les 2 chiots, nous injectons du Kemithal intraveineux pour permettre à ces derniers de têter et nous conseillons de les séparer de la mère à son réveil. Nous laissons de la Covatine : 2 dragées au réveil, puis 1 dragée matin et soir 5 jours consécutifs. A son réveil, la chienne grogne, et tourne autour de la caisse où se trouvaient les chiots. Le propriétaire, par

une contention adéquate, facilite plusieurs fois la têtée. Le lendemain, la chienne s'alimente et recouvre son comportement normal en face de ses chiots qui lui sont confiés définitivement.

Observation n° 5.

Nous sommes appelés pour examiner une chienne ayant une ascendance assez marquée de Loulou de Poméranie, âgée de 4 ans et d'un poids approximatif de 11 kg, appartenant à Mme M..., domiciliée à C... (Aveyron).

Depuis 3 mois environ, l'animal présente un prurit assez violent qui ne va qu'en s'eccentuant malgré les nombreux calmants et sédatifs que son maître lui a déjà administré, à tel point que la chienne s'arrête de jouer ou de manger pour se gratter. A l'examen, on note une hyperesthésie très accusée des régions dersolombaires et caudales où il commence à y avoir dese lésions de grattage (alopécie et excoriations). On ne note aucun signe de maladie parasitaire ou cutanée. Le propriétaire nous signale aussi que le caractère de sa chienne se modifie progressivement et semble relié au prurit. La chienne est toujours énervée, cherche moins à jouer, devient agressive assez facilement. Elle est sujette à des sautes d'humeur imprévisibles pendant lesquelles elle grogne sans raisons apparentes.

Les sédatifs n'arrêtent le prurit que pendant les moments de torpeur qu'ils provoquent, nous proposons l'administration de deux dragées de Covatine pendant 10 jours consécutifs et l'attouchement des lésions de grattage avec une solution de mercurochrome. Dès le lendemain, le prurit a presque totalement disparu et la chienne perd sa nervosité. Les lésions cutanées s'améliorent très rapidement

et le poil recommence à pousser sur les zones dépilées vers le 10e jours. Le traitement à la Covatine est continué encore pendant une semaine. Depuis le propriétaire a renouvelé son traitement pendant 15 jours tous les 3 mois, le prurit faisant d nouveau apparition.

Observation n° 6.

Le 24 janvier 1963 est amené à la consultation une chatte de race commune âgée de 6 ans, atteinte d'un eczéma entraînant un léchâge et un grattage incessants. L'animal a des lésions secondaires très étendues surtout dans les régions cervicales et lombaires. Depuis 3 ans, cet animal a toujours été plus ou moins eczémateux et depuis quelques temps l'état d'excitation dans lequel il se trouve influence son état général (énorme perte de poids d'après sa propriétaire). Nous precrivons des attouchements à une solution de mercurochrome des lésions de la peau; lees jours suivants, une onction de pommade à l'auréomycine et une prise quotidienne de 2 dragées de Covatine à 50 mg pendant 10 jours.

Dès le lendemain, le chat est moins nerveux et retrouve son sommeil normal. Le prurit disparaît totalement en trois jours et cet animal reprend de l'appétit. Les lésions ecxémateuses tendent à disparaître et nous complétons le traitement externe par un régime alimentaire approprié.

Observation n° 7.

Clinique de Parasitologie (Ecole Vétérinaire de Toulouse). Un chien berger Alleman de 3 ans, appartenant à M. B..., de Toulouse, est hospitalisé pour eczéma dorsolombaire, le 8 avril 1961. Cet eczéma est accompagné d'un prurit très violent.

Le traitement appliqué pendant les 4 premiers jours, consiste en des compresses d'eau blanche pendant 10 minutes sur les parties dépilées.

A partir du 15 avril, nous administrons à l'animal 3 comprimés de cortancyl dosé à 5 mg comme traitement interne et du laccoderme au goudron comme traitement externe. Le prurit persistant, en supplément, nous faisons prendre 2 dragées de Covatine pendant 3 jours. Nous ne constatons qu'une diminution temporaire du prurit qui réapparaît 48 heures après le traitement. Nous redonnons de la Covatine jusqu'à la sortie de l'animal en voie de guérison.

Observation n° 8.

Le 4 mai 1961 est hospitalisé au Service de Parasitologie de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, un chien setter blanc et noir de 2 ans environ, ce dernier souffrant depuis 3 semaines d'un eczéma suintant aux épaules et à la gorge. Le chien se lèche et se gratte sans arrêt dans sa cage, montrant un comportement anormal : tremblement et grognements dès qu'on l'approche. Il refuse en outre toute nourriture.

Le 5-5-61. Traitement à Eau de Dalibour faible et laccoderme au goudron à 10 %.

Le 6-5-61. Même traitement plus 2 dragées de Covatine.

Le 7-5-61. Le chien mange à nouveau et le prurit rétrocède.

Le 8-5-61. Deux dragées de Covatine + tamponnement des tissus à l'alcool iodé + injection de jecoratox en vue d'améliorer l'état général.

Jusqu'à sa sortie le 13-5, 2 dragées de Covatine.

Nous avons eu l'occasion de traiter plusieurs cas de prurit et les résultats se sont avérés plus ou moins efficaces. Nous pouvons noter que le maximum de résultats positifs obtenus sur l'eczéma et le prurit qui l'accompagne se produisent dans les cas ou interviennent pour une part importante un élément nerveux dans l'hypersensibilité cutanée.

Observation n° 9.

Chienne caniche noire 5 ans, 13 kg.

Le 8 avril 1962 nous est amenée à la consultation une chienne caniche présentant tous les signes d'une iemelle venant de mettre bas. Depuis deux jours, la chienne refuse de manger et de quitter son panier comme si elle avait des chiots à garder. Dès qu'on l'en éloigne, elle éemt des plaintes et des gémissements. La cliente nous l'a amenée de force. La montée du lait s'est effectuée normalement et les mammelles sont douloureuses.

Nous prescrivons des pilules agalactiques à base d'oestrogène de synthèse, une pommade anti-inflammatoire pour diminuer lesdouleurs mammaires et 2 dragées de Covatine matin et soir pendant 3 jours.

Le lendemain, la chienne accepte la nourriture, retrouve son comportement habituel. Le seul signe existant est la turgescence mammaire qui persiste encore 3 jours avant de disparaître sans autre conséquence.

Observation n° 10.

Le 20 mai 1963, nous sommes appelés chez M. L..., boucher à Figeac. Nous examinons une chienne fox terrier à poil dur d'un an environ et pesant 8 kg. La chienne était en rût il y a environ 1 mois 1/2 et le propriétaire craint un avortement bien qu'il ait soustrait son animal au contact des chiens.

En effet, depuis la veille au soir, la chienne a les mammelles turgescentes. Tout son comportement est celui d'une femelle qui a des petits à nourrir et à protéger ; elle ne veut pas quitter sa niche et refuse toute nourriture. Elle grogne même à l'approche de son maître auquel pourtant elle est très attachée. Après examen de l'animal, nous ne diagnostiquons qu'une pseudo gestation suivie d'une lactation nerveuse entraînant un comportement identique à celui d'une femelle venant de mettre bas. Après administration de Covatine, 2 dragées par jour pendant 3 jours, la chienne a retrouvé son comportement normal dès le lendemain. Les mammelles subissent leur involution en une dizaine de jours.

Observation n° 11.

Chienne épagneul breton de 4 ans, pesant 21 kg, appartenant à M. B..., à Limoges.

Cette chienne n'a jamais eu de chiots d'après le propriétaire malgré de nombreuses saillies. Environ 3 semaines après ses rapports avec un mâle (que l'on peut considérer comme une pseudo gestation), elle a eu une montée de lait très importante et son caractère devient tellement irritable qu'il est pratiquement impossible de l'approcher et de la faire sortir de sa niche pendant une dizaine de jours.

Nous faisons administrer de force une dragée de Covatine, à renouveler 10 heures plus tard. Le lendemain, la chienne a un comportement à peu près normal, mais elle reste fréquemment dans sa niche. Deux autres dragées lui rendent son caractère affectueux.

Nous avons eu l'occasion de montrer cette action de la Covatine dans d'autres cas analogues. En effet, ces réactions qui paraîtraient parfaitement normales chez une chienne ou une chatte ayant à protéger ses petits deviennent incompréhensibles et doivent être considérées comme psychopathologiques. En effet, l'intrication des troubles hormonaux et nerveux est alors profonde sans que l'on puisse établir une concordance précise entre eux. Les troubles psychopathiques ne sont pas fonction de l'état de turgescence des mammelles et ne sont pas corrigés par une thérapeutique hormonale. Donc, la Covatine agit d'une façon spécifique et constante sur la perturbation mentale.

Observation n° 12.

Chien mâle griffon de 4 ans, appartenant à M..., à Figeac.

Le propriétaire de l'animal nous ayant appelé pour examiner une chatte siamoise atteinte de coryza, nous signale le comportement bizarre de son chien depuis qu'il essaye de le faire coucher dans un local voisin de la maison. Dès que son maître a eu effectué ce changement, le chien refuse systématiquement toute nourriture, ne veut plus jouer et gémit sans cesse s'il se trouve dans son nouveau local. Le chien reprend son comportement normal dès qu'il se retrouve dans sa première résidence. Cet état de choses se prolongeant, le propriétaire remet le chien dans sa première habitation.

Nous conseillons au client de recommencer l'opération précédente en donnant à son chien une dragée de Covatine matin et soir pendant 10 jours. Dès le lendemain, le chien prend de la nourriture et en trois jours s'adapte à son nouvel habitat qu'il regagne tout seul le soir.

Nous notons encore dans ce cas une action de la Covatine sur une réaction psychique liée à une violente contrariété.

REMARQUE

Nous avons essayé d'utiliser la Covatine dans certains cas d'hyperémotivité et nous avons constaté qu'elle n'avait aucune action.

Parmi les observations que nous avons faites, citons : cas du chien qui a eur de l'orage, du coup de fusil, qui refuse de monter en voiture... alors que dans tous ces cas des tranquillisants comme l'acepromazine donnent d'excellents résultats.

∴

COMMENTAIRES

Il est bon de remarquer d'après ces observations que :

1) Les troubles sont guéris d'autant plus rapidement et à des doses d'autant moindres qu'ils sont plus récents ;

2) Les perturbations légères et récentes peuvent être guéries rapidement et définitivement;

3) Les troubles anciens sont améliorés plus ou moins vite selon leur degré d'ancienneté, mais cette amélioration demande à être consolidée par un traitement renouvelé.

Dans le cas où une perturbation psychique ancienne et plus ou moins permanente subit une aggravation importante à la suite d'une circonstance déterminée, le traitement se révèle tout particulièrement efficace et rapide dans son action sur l'aggravation elle-même.

4) La dose active correspondant à l'efficacité optimum doit être répartie sur plusieurs prises journalières.

5) L'efficacité optimum ne peut être obtenue que par un traitement ininterrompu pendant un temps suffisant.

6) Enfin, l'action du traitement est relativement durable mois en moyenne.

CONCLUSION

La Covatine présente un intérêt certain chez les petits animaux pour lesquels la voie orale est le mode d'administration préférentiel.

Son efficacité, son innocuité permettent son utilisation dans tous les cas où l'on note une modification de caractère.

Cependant, il serait intéressant d'utiliser la Covatine chez les grands animaux, notamment chez le cheval par la voie parentérale, évitant ainsi la dilution du produit actif et augmentant la rapidité de son action. Le cheval de course ou de sport, nerveux, tirerait bénéfice d'une mise en condition avant l'épreuve.

***

BIBLIOGRAPHIE

ALVAREZ UDE (F.) ; *Médicamenta* (Madrid) ; Décembre 1956, nos 298-299 ; Mars 1957, n° 302, p. 115.

BARUK (J.), LAUNEY (J.) et BERGES (J.) : *Congrés International Psych.*, Zurick 1957.

BELOT (P.) et DECOURT (Ph.) : *Annales Médicopsychologiques ;* Juin 1956, p. 103 et 112.

BELOT (P.) : *Archives Intern.*, Cl. Bernard. Vol. 1, 1959.

BOEHM (G.) : *Archives Intern.*, Cl. Bernard. Vol. 1, 1959.

BOUR (P.), LEMAIRE (E.) et PETITJEAN (J.) : *Annales Médicopsychologiques ;* Juillet 1957, p. 276.

CASTAIGNE (A.) et DECOURT (Ph.) : *Archives Intern.*, Cl. Bernard. Vol. 1, 1959.

CHAUCHARD (P.) et MAZOUE (H.) : *C. R. Soc. Biologie*, 1956, n° 1, p. 158.

CHINY (J.) et DECOURT (Ph.) : *Archives Iintern.*, Cl. Bernard. Vol. 1, 1959.

DECOURT (Ph.) : *Annales Médicopsychologiques ;* Avril 1956, p. 613 et 618.

Cahiers d'Anesthésiologie ; Juin 1956, n° 8, p. 665.

Médicamenta (Madrid) ; n° 297, Nov. 1956,

p. 299 ; n° 298, Déc. 1596, p. 346 ; n° 303, Mars 1957, p. 154.
Archives Intern., Cl. Bernard. Vol. 1, 1959.

Deysson (G.) et Bohem (G.) : *Coll. Internat. narcobiotiques.*

Fouks, Laine, François et Pagot : *Annales Médicopsychologiques ;* Avril 1956, p. 608.

Lemaire (E.) et Petitjean (J.) : *Archives Intern.*, Cl. Bernard. Vol. 1, 1959.

Leyritz, Le Bezu et Azoulay : *Annales Médicopsychologiques ;* Déc. 1956, p. 856.

Ravina (A) : *Presse Médicale ;* 3 juillet 1957, p. 1.263.

Weidmann (H.) et Petersen (P.) : *Ugeskrift for Laeger* (Copenhague) ; 117, 1955, p. 378.

Weremberg (H.) : *Ugeskrit for Laeger* (Copenhague) ; 117, 1955, p. 381 ; 118, 1956, p. 1.099.

Vu : *Le Professeur*
dè l'Ecole Vétérinaire
rapporteur :

E. DARRASPEN

Vu · *Le Directeur*
de l'Ecole Vétérinaire

P. PONS

Vu : *le Président,*

DARDENNE

Vu : *le Doyen,*

LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 23 Mars 1964

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :

A. LOYEN.

TABLE DES MATIÈRES

— INTRODUCTION..... 9

I. HISTORIQUE 11

II. PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES . 13

III. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES..... 15

A. — Action narchcotique

B. — Action stimulante

IV. MODE D'ACTION 19

V. TOLERANCE CLINIQUE ET TOXICITE..... 23

VI. MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE..... 27

VII. INDICATIONS CLINIQUES..... 29

VIII. OBSERVATIONS 33

IX. COMMENTAIRES 47

— CONCLUSION..... 49

— BIBLIOGRAPHIE 51